肌腱蛋白C与心血管疾病

张吉辉　任明

【摘要】 肌腱蛋白 C（TNC）能够促进促炎性因子释放，介导炎性反应发生，参与多种心血管疾病的发生发展。该文介绍将 TNC 与动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌炎、高血压心肌纤维化、心力衰竭的关系，以期为临床干预提供新思路。

【关键词】 肌腱蛋白 C；心血管疾病；炎性反应
doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.06.009

心血管疾病是人类死亡的主要原因之一，占世界死亡人数的 16%[1]。研究表明，血清肌腱蛋白 C（TNC）在心血管疾病的发生和发展中起重要作用。

1　TNC的生物学特性

TNC 是六聚体形式的细胞外基质糖蛋白[2]。TNC 是糖蛋白家族最具特征性和代表性的成员之一[3-4]，在胚胎发育阶段，尤其在神经、骨骼和血管生长时高表达。它还可以在病理状态下如血管发生病变或肿瘤形成、转移时表达[5]。TNC 是炎性反应的重要调节因子，持续且较高的血清 TNC 水平可促进慢性炎性反应和纤维结缔组织增殖，参与心血管疾病的病理过程[6]。

2　TNC与心血管疾病

2.1　TNC与动脉粥样硬化

TNC 在动脉粥样硬化（AS）过程中起着重要作用。TNC 促进 AS 的机制可能包括：（1）TNC 表达升高促使血管平滑肌细胞由稳定状态转变为迁移、合成状态，致使斑块进展；（2）TNC 能够与基质金属蛋白酶（MMP）形成正反馈，促使斑块进展，导致斑块不稳定甚至破裂；（3）TNC 使血小板相互黏附、聚集，促进斑块进展及血栓形成。Jin 等[7]设计的 AS 小鼠模型实验表明，早期 AS、血管壁损伤与 TNC 水平相关，*ApoE* 基因敲除小鼠在喂养 32 周后，其 AS 病变中的 TNC 表达升高。黄君文等[8]发现，随着喂养时间的延长，小鼠 TNC 水平随主动脉斑块病变程度的加重而升高，该研究还证实 TNC 水平与 AS 斑块不稳定性增加相关。1 项使用靶向 TNC 的特异性核磁示踪剂对载脂蛋白缺陷小鼠的 AS 斑块进行磁共振成像（MRI）检测的研究发现，靶向组的 MRI 相对信号强度变化较对照组明显减少（$P<0.05$），该研究还对高脂饲料喂养 16 周和 24 周后的小鼠分别进行病理学分析，发现 24 周时斑块内的 TNC 表达水平明显高于 16 周时（$P<0.05$）[9]，说明 TNC 的表达水平随 AS 的进展而逐渐增加。上述研究表明，TNC 在促进 AS 形成和发展中发挥着重要作用，但 AS 的进展受多种因素影响，有关 TNC 致 AS 的结论还需在大量临床研究中证实。

2.2　TNC与急性心肌梗死

TNC 与急性心肌梗死（AMI）的发展和预后密切相关。近期 1 项动物实验用 Cre 重组酶介导小鼠模型体内的 *TNC* 过表达，发现小鼠模型体内的一些促炎性因子显著升高，而且病例组 AMI 的死亡率明显高于对照组[10]，表明 TNC 可能加剧 AMI 后的炎性反应。1 项横断面研究将 157 例行冠状动脉造影的胸痛患者分为冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）组和非冠心病组，通过检测患者血清 TNC 水平并计算 Gensini 评分发现，冠心病组血清 TNC 水平显著高于非冠心病组（$P<0.01$），且 TNC 水平与 Gensini 评分显著相关（$r=0.672$，$P<0.01$）[11]。Mehri 等[12]的 1 项冠心病病例对照研究发现病例组的血清 TNC 水平明显高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.01$），将病例组的 3 个亚组（1、2、3 支病变）分别与对照组进行比较，发现各组间的差异也有统计学意义（$P<0.05$）。在 1 项小鼠模型的实验中，AMI 小鼠体内 TNC 的蛋白和 mRNA 表达水平逐渐升高，梗死后 5 d 时的表达水平较 3 d 和 7 d 时明显升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）[13]。

基金项目：青海省心血管疾病临床医学研究中心项目 (2019-SF-L2)
作者单位：810000　西宁，青海大学研究生院（张吉辉）；810000　西宁，青海大学附属医院心血管内科（任明）
通信作者：任明，E-mail：1104234597@qq.com

Gellen 等[14]对 1 321 例血清 TNC 水平升高的 2 型糖尿病患者进行前瞻性队列研究，随访多年后分析显示，血清 TNC 水平与主要不良心血管事件发生风险显著相关（HR＝1.2，95%CI：1.13～1.34，P＜0.000 1），表明 TNC 表达可能与心血管疾病的预后有关。上述研究表明，血清 TNC 水平与冠心病的发展和预后密切相关，可作为冠心病评估的新指标。

2.3　TNC与心肌炎

心肌炎主要与病原体微生物感染、免疫相关性疾病和药物等因素有关[15]。全球流行的新型冠状病毒（COVID-19）也成为病毒性心肌炎的主要致病因素[16]。病毒感染可以诱导 TNC 持续表达[17]，还可通过引发自身免疫反应造成心肌细胞大面积受损[18]，导致心肌炎。Tajiri 等[19]研究发现，TNC 可能是细胞外控制心肌炎免疫反应的重要调节器，阻断 TNC 的炎性信号通路可能是治疗自身免疫性心肌炎的新靶点。Maqbool 等[20]发现，经 Toll 样受体 4 介导，TNC 可促进心肌成纤维细胞（CMF）中白细胞介素（IL）-6 表达上调（P＜0.01），加重心肌炎性反应。当心肌炎发生时，TNC 由 CMF 产生后诱导机体产生大量树突状细胞（DC），外周血中的 DC 进入心肌细胞参与免疫反应，致使外周血中的 DC 随着病情加重而逐渐减少。Pistulli 等[21]的研究也表明，病例组的血浆 DC（pDC）和髓系 DC（mDC）水平明显低于对照组（P＜0.01），而心肌活组织检查显示病例组的 pDC 明显高于对照组（P＜0.05）。动物实验发现，慢性心肌炎小鼠的心脏中部分纤维化区域 TNC 表达水平升高[22]。上述研究表明 TNC 可以直接或间接导致心肌炎的发生或加重，成为预防及治疗心肌炎的潜在靶点。

2.4　TNC与高血压心肌纤维化

心肌纤维化是指位于心肌间质的成纤维细胞增殖和细胞外基质增多引起的心肌结构破坏和功能减退的基础病理改变。1 项 *TNC* 基因敲除小鼠模型的研究显示，在主动脉缩窄术后第 10 周，模型组小鼠的心肌纤维化程度明显低于对照组（P＜0.001）且单个心肌细胞体积明显小于对照组（P＜0.01），*TNC* 基因敲除小鼠的心肌细胞肥大标志物（ANP、BNP）的表达明显低于对照组（P＜0.05）[23]。相反，Song 等[24]的研究发现，*TNC* 基因敲除小鼠的心脏肥大或重构指标（如左室射血分数、左室内径、左室后壁厚度、心脏与体质量的比值等）明显高于对照组（P＜0.05），其心肌细胞肥大标志物的表达也明显高于对照组（P＜0.05）。还有研究表明，在血管紧张素Ⅱ诱导心脏肥大的小鼠模型中，TNC 可以加剧心脏纤维化[25]。而 Song 等[24]的研究表明，TNC 可以减轻血管紧张素Ⅱ诱导的心脏纤维化。这些矛盾的研究结果可能是由于 TNC 在 BALB/c 与 C57BL/6 两种不同小鼠品系中表达有差异。而大多数关于 *TNC* 基因敲除小鼠模型的研究表明，TNC 有促进心肌纤维化发展的作用[26-27]。

2.5　TNC与心力衰竭

心力衰竭（心衰）是心脏病患者死亡的主要原因，也是心脏疾病发展的终末阶段。一项关于 AMI 后 TNC 与心室扩张关系的研究发现，*TNC* 基因敲除小鼠在 AMI 6 周后心输出量明显高于对照组，左室壁应力和胶原蛋白表达水平却明显低于对照组（P＜0.05），室壁应力增加是心肌收缩力减弱的标志，该研究表明 TNC 促使左室壁应力增加、心室扩张加重，最终导致左室排出量减少，发生心衰[28]。同样，Abbadi 等[27]的研究表明，心室压力过载可致 TNC 水平升高，高水平的 TNC 又进一步促进巨噬细胞浸润和心脏炎性反应，从而加重心室扩张。1 项前瞻性观察研究显示，射血分数保留性心衰患者的血清 TNC 水平明显高于对照组（P＜0.000 1），多因素 Cox 回归分析显示血清 TNC 水平是心衰患者不良预后的独立危险因素（HR＝1.755，95%CI:1.305～2.360，P＜0.000 1）[29]。

3　小结

综上所述，TNC 与 AS、AMI、心肌炎、高血压心肌纤维化、心衰等心血管疾病的发生和发展密切相关。对 TNC 的研究为了解心血管疾病的发病机制提供了新的角度，也为心血管疾病的预防、治疗提供了新的思路和潜在的干预靶点。

参　考　文　献

[1] World Health Organistion. The top 10causes of death [EB/OL] [2022-10-17]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en.

[2] Matsumoto KI, Aoki H. The roles of tenascins in cardiovascular, inflammatory, and heritable connective tissue diseases[J]. Front Immunol, 2020, 11:609752.

[3] Chiquet M. Tenascin-C: from discovery to structure-function relationships[J]. Front Immunol, 2020, 11:611789.

[4] Sakakura T. Serendipity; close encounter of Tenascin C[J]. Front Immunol. 2021, 11:620182.

[5] Albacete-Albacete L, Sánchez-Álvarez M, Del Pozo MA.

Extracellular vesicles: an emerging mechanism governing the secretion and biological roles of Tenascin-C[J]. Front Immunol, 2021, 12:671485.

[6] Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in heart diseases—the role of inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5828.

[7] Jin L, Hastings NE, Blackman BR, et al. Mechanical properties of the extracellular matrix alter expression of smooth muscle protein LPP and its partner palladin; relationship to early atherosclerosis and vascular injury[J]. J Muscle Res Cell Motil, 2009, 30(1/2):41-55.

[8] 黄君文，李燕，宋佳成，等. 肌腱蛋白C和基质金属蛋白酶9及转化生长因子β1与小鼠主动脉斑块的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2018，20(2):191-195.

[9] Li Y, Liu J, Huang JW, et al. In vivo MRI detection of atherosclerosis in ApoE-deficient mice by using tenascin-C-targeted USPIO[J]. Acta Radiol, 2018, 59(12):1431-1437.

[10] Yonebayashi S, Tajiri K, Hara M, et al. Generation of transgenic mice that conditionally overexpress Tenascin-C[J]. Front Immunol. 2021, 12:620541.

[11] Gao W, Li J, Ni H, et al. Tenascin C: a potential biomarker for predicting the severity of coronary atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(1):31-38.

[12] Mehri H, Aslanabadi N, Nourazarian A, et al. Evaluation of the serum levels of Mannose binding lectin-2, tenascin-C, and total antioxidant capacity in patients with coronary artery disease[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(10):e23967.

[13] 宋佳成，李燕，孟欢，等. 肌腱蛋白C在急性心肌梗死中的表达及磁共振靶向成像的体内实验研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2016，18(1):71-76.

[14] Gellen B, Thorin-Trescases N, Thorin E, et al. Serum tenascin-C is independently associated with increased major adverse cardiovascular events and death in individuals with type 2 diabetes: a French prospective cohort[J]. Diabetologia, 2020, 63(5):915-923.

[15] Tajiri K, Ieda M. Cardiac complications in immune checkpoint inhibition therapy[J]. Front Cardiovasc Med, 2019, 6:3.

[16] Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management[J]. Heart Rhythm, 2020, 17(9):1463-1471.

[17] Mills JT, Schwenzer A, Marsh EK, et al. Airway epithelial cells generate pro-inflammatory Tenascin-C and small extracellular vesicles in response to TLR3 stimuli and rhinovirus infection[J]. Front Immunol, 2019, 10:1987.

[18] Wang J, Han B. Dysregulated CD4+ T cells and microRNAs in myocarditis[J]. Front Immunol, 2020, 11:539.

[19] Tajiri K, Yonebayashi S, Li S, et al. Immunomodulatory role of Tenascin-C in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy[J]. Front Immunol, 2021, 12:624703.

[20] Maqbool A, Spary EJ, Manfield IW, et al. Tenascin C upregulates interleukin-6 expression in human cardiac myofibroblasts via toll-like receptor 4[J]. World J Cardiol, 2016, 8(5):340-350.

[21] Pistulli R, Andreas E, König S, et al. Characterization of dendritic cells in human and experimental myocarditis[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5):2305-2317.

[22] Tajiri K, Imanaka-Yoshida K, Tsujimura Y, et al. A new mouse model of chronic myocarditis induced by recombinant bacille calmette–guèrin expressing a T-cell epitope of cardiac myosin heavy chain-α[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):794.

[23] Podesser BK, Kreibich M, Dzilic E, et al. Tenascin-C promotes chronic pressure overload-induced cardiac dysfunction, hypertrophy and myocardial fibrosis[J]. J Hypertens, 2018, 36(4):847-856.

[24] Song L, Wang L, Li F, et al. Bone marrow-derived Tenascin-C attenuates cardiac hypertrophy by controlling inflammation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(13):1601-1615.

[25] Shimojo N, Hashizume R, Kanayama K, et al. Tenascin-C may accelerate cardiac fibrosis by activating macrophages via the integrin αVβ3/nuclear factor-κB/interleukin-6 axis[J]. Hypertension, 2015, 66(4):757-766.

[26] Perera-Gonzalez M, Kiss A, Kaiser P, et al. The role of tenascin C in cardiac reverse remodeling following banding-debanding of the ascending aorta[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):2023.

[27] Abbadi D, Laroumanie F, Bizou M, et al. Local production of tenascin-C acts as a trigger for monocyte/macrophage recruitment that provokes cardiac dysfunction[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(1):123-137.

[28] Santer D, Nagel F, Gonçalves IF, et al. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5):2113-2122.

[29] Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, et al. Plasma Tenascin-C: a prognostic biomarker in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Biomarkers, 2020, 25(7):556-565.

（收稿：2022-02-18　修回：2022-10-14）

（本文编辑：王雨婷）